

# Brain comes to light

## 光を浴びて恋の季節が始まる

岡村 均

動物は、体内の概日時計が刻む定常的周期と日長変化を比べることによって、季節を感知する。分子レベルでは、光シグナルがきっかけとなって、脳内で協同的に遺伝子発現が起こる。

Nature Vol.452 (294-295) / 20 March 2008

生物は生き残るために、絶えず変化する外界条件に適応しなければならない。例えば、温帯域に生息する動物の大部分は、温度や食物入手の可能性などの環境条件が、子どもたちの生存に最適となるような時期に繁殖を集中させる。多くの生物は、信頼できる季節の指標として日長（光周期）を利用しており、それは動物体内で約 24 時間を刻む概日時計に生理的にコードされるとみられている<sup>1</sup>。中尾暢宏たちは *Nature* 2008 年 3 月 20 号 p. 317 に掲載の論文<sup>2</sup>で、ウズラ (*Coturnix japonica*) の脳内で長日条件に応答して起こる分子レベルの現象を明らかにしている。ウズラは通常、日が長くなる（長日条件に置かれる）と繁殖活動に入る。

光へのシグナル応答は脳内の視床下部に集約され、そこでゴナドトロピン（性腺刺激ホルモン）放出ホルモン（GnRH）の分泌を亢進させる。これによって、脳の基部にある下垂体から分泌される黄体形成ホルモンおよび卵胞刺激ホルモンの血中濃度が上昇し、続いて、生殖腺の活性が亢進する<sup>3</sup>。中尾たちは、こうした連続的な変化が引き起こされる脳領域が、視床下部と下垂体の間の接合部にあたることを見いだした（図 1）。具体的には、この接合部は視床下部の正中隆起とよばれる部分と脳下垂体の隆起部という部分からできている。また中尾たちは、これらの変化のきっかけとなる物質が、甲状腺刺激ホルモン（TSH；別称チロトロピン、またはサイロトロピン）であることも明らかにした。

中尾たちは、ウズラを長日条件下に置くと、遺伝子発現のピークが 2 つ現れることに気づいた。第 1

のピークは、長日条件の初日の夜明け後 14 時間で現れ、第 2 のピークは、第 1 ピークの 4 時間後に起こった。第 1 ピークの遺伝子発現によって、下垂体隆起部の細胞における甲状腺刺激ホルモンは増量した。これまで、ウズラの光周反応（日長に対する生体の反応）で最初に起こる現象は、視床下部正中隆起において甲状腺ホルモン活性化酵素（DIO2）をコードする遺伝子が発現することだと考えられてきた<sup>4</sup>。しかし中野たちは、この遺伝子が遺伝子発現の第 2 ピークにしか発現しないことを見つけた。

視床下部の正中隆起は、脳のニューロンが体のほかの部分に到達するために通過しなくてはならない「通路」である。例えば、GnRH などのホルモンを運ぶ視床下部ニューロンは、その神経繊維（軸索）を正中隆起の密な毛管血管網へ向かって伸ばし、その周辺で終わっている。正中隆起には、伸長上衣細胞（tanycyte；ギリシャ語の「伸長した」を意味する tanus に由来）とよばれる特殊化した上皮細胞が含まれており<sup>5</sup>、この細胞の長くて太い突起が毛細血管と神経終末を取り巻いて、両者の物理的な障壁となっている<sup>6</sup>。しかし、伸長上衣細胞と神経繊維や毛細血管とのこうした構造的結合は簡単に変えることができ、そのため、毛細血管へ放出される神経ホルモンの濃度調節が可能となる。次に毛細血管は門脈管へ注ぎ込み、神経ホルモン類は、下垂体前葉の主要部分にあたる末端部にある第 2 の毛細血管網へ運ばれる。神経ホルモン類はそこで下垂体ホルモンの分泌を促して、体内のさまざまな内分泌器官を制御する。こうした従来の視床下部一

垂体系説では、下垂体隆起部は何の役割も果たしていないことになる。

下垂体の隆起部は、末端部の内分泌細胞とは異なる特殊化した小型の腺細胞で構成されている<sup>7</sup>。重要なことに、大部分の動物種では下垂体隆起部が視床下部正中隆起の隣に位置している。この2つの構造は、互いに向き合っており、門脈管に連結している密な毛細血管網によって隔てられている。長日条件に反応して下垂体隆起部の細胞から放出された甲状腺刺激ホルモンは、この局所的な血管連絡によって視床下部正中隆起の毛管網に入り、毛細血管を取り巻く伸長上衣細胞表面の甲状腺刺激ホルモン受容体に結合する。中尾たち<sup>2</sup>は、伸長上衣細胞が活性化すると、さまざまな遺伝子転写因子や酵素を産生して細胞構造に変化をきたし、それによって毛細血管へのGnRH放出量の増加が可能になることを見いだした。これらの知見は、下垂体隆起部と視床下部正中隆起が機能的・構造的に1つの単位であることを強く物語っている。

中野たちの知見<sup>2</sup>は、哺乳類における光周反応の研究においてどのような意味があるのだろうか。鳥類と哺乳類とでは、光周性シグナルが視床下部正中隆起—下垂体隆起部の機能的統合単位に至るまでにたどる経路は異なっているが、今回の中野たちによるウズラの観察結果は哺乳類にも当てはまりそうである。たとえ鳥類と哺乳類でまったく同じでないにしても、同様にハムスターでも、脳の視床下部正中隆起と下垂体隆起部で光周期に依存した遺伝子発現変化が報告されているからである<sup>8</sup>。中野たちの知見のもう1つの意味は、「視床下部正中隆起—下垂体隆起部」複合体が、ある光周期条件下に長く置かれた動物個体でみられる性腺活性の自発的復元、すなわち光不応反応 (photorefractoriness)<sup>9</sup>を担う重要な部位だということである。季節繁殖性の動物は、鳥類であろうと哺乳類であろうと、光不応反応を光周反応に組み込むことで、繁殖季の長さや時期をより柔軟に調整することが可能になる。

光シグナルを内分泌シグナルへ変換することは、概日リズムと光周性に共通する特徴の1つである。概日機構では、こうした変換が全身の概日時計を同調させるのに使われている。例えば、光によって副腎は糖質コルチコイドホルモンの分泌を促され体循環内へ放出する<sup>10</sup>。光周性では、こうした変換が視床下部と脳下垂体の接合部で起こる。光周シグナルの

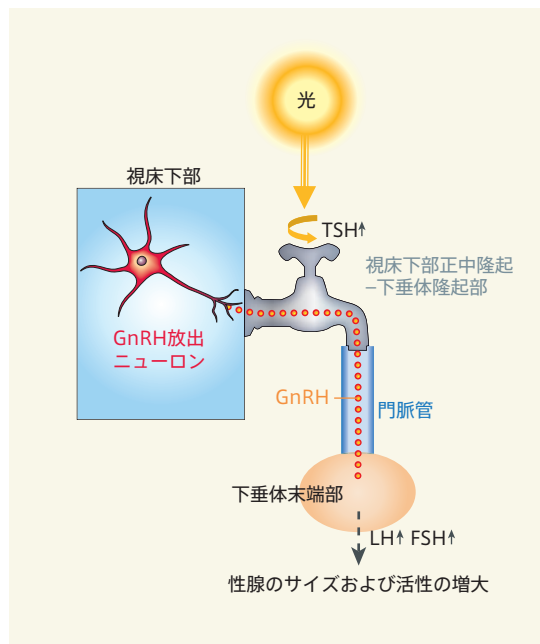


図1 光感受性のホルモン用「蛇口」。

光周性の光シグナルは、脳の基部にある視床下部正中隆起と脳下垂体隆起部からなる機能単位を活性化する。中尾たちは、下垂体隆起部で甲状腺刺激ホルモン (TSH) が放出され、それによって、この「蛇口」へ突起を伸ばしているニューロンから視床下部ホルモンであるGnRHが放出されることを明らかにした。GnRHは門脈管に入って、下垂体からの黄体形成ホルモン (LH) と卵胞刺激ホルモン (FSH) の体循環系への放出を促し、性腺活性の増大を引き起こす。

主な標的は、視床下部—下垂体—副腎のホルモン中枢系である。この系では、光シグナルは下垂体隆起部細胞からの甲状腺刺激ホルモンの放出を促し、これにより伸長上衣細胞が門脈管へGnRHを「引き入れる」ことが促される。このように、光周性では甲状腺刺激ホルモンが局所的に伸長上衣細胞刺激ホルモンとして働いている。■

岡村均、京都大学大学院薬学研究所

- Pittendrigh, C. S. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **69**, 2734–2737 (1972).
- Nakao, N. *et al. Nature* **452**, 317–322 (2008).
- Dunlap, J. C., Loros, J. J. & DeCoursey, P. J. (eds) *Chronobiology: Biological Timekeeping* (Sinauer, Sunderland, MA, 2004).
- Yoshimura, T. *et al. Nature* **426**, 178–181 (2003).
- Horstmann, E. Z. *Zellforsch.* **39**, 588–617 (1954).
- Rodríguez, E. M. *et al. Int. Rev. Cytol.* **247**, 89–164 (2005).
- Stoekel, M. E., Hindelang-Gertner, C. & Porte, A. *Cell Tiss. Res.* **198**, 465–476 (1979).
- Bockmann, J. *et al. Endocrinology* **138**, 1019–1028 (1997).
- Nicholls, T. J., Goldsmith, A. R. & Dawson, A. *Physiol. Rev.* **68**, 133–176 (1988).
- Ishida, A. *et al. Cell Metab.* **2**, 297–307 (2005).